

**Die Ausbreitungsfähigkeit
der Thrombozyten bei Normalpersonen
und Gefäßkranken**

Ursula Herrmann

1965

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität
Frankfurt am Main
(Direktor: Prof. Dr. F. Hoff)

DIE AUSBREITUNGSFÄHIGKEIT DER THROMBOZYTEN
BEI NORMALPERSONEN UND GEFÄSSKRANKEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
gesamten Medizin
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johann Wolfgang Goethe Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Ursula Herrmann
aus Offenbach/Main

Frankfurt am Main
1964



Dekan: Prof. Dr. H. Frick
Referent: Priv. Doz. Dr. E. Böhle
Korreferent: Prof. Dr. W. Rotter
Mündliche Prüfung: 16. August 1965

INHALT

- A. Vorbemerkung
- B. Verschiedene Theorien über die Entstehung der Arteriosklerose
- C. Störungen im Gerinnungssystem und Veränderungen der Thrombozyten als Ursache der Arteriosklerose
- D. Eigene Untersuchungen
 - 1. Fragestellung
 - 2. Methode
 - 3. Ergebnisse
- E. Diskussion der Ergebnisse
- F. Zusammenfassung



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551901_0007

A. Vorbemerkung

Die Ansichten über Ätiologie und Pathogenese der Arteriosklerose haben sich im Laufe der letzten 100 Jahre häufig gewandelt. Neben Veränderungen der Gefäßwand auf entzündlicher, Toxischer und degenerativer Basis, Störungen der Blutzusammensetzung, besonders in Form einer Hyperlipidämie und Hypercholesterinämie, wurde als ein möglicher pathogenetischer Faktor bei der Entwicklung arteriosklerotischer Herde immer wieder die Bildung intraarterieller Thromben hervorgehoben. Die Klinik kann diese Vorstellung einer gegenseitigen Abhängigkeit von Arteriosklerose und Thrombose täglich bestätigen. Arteriosklerotischen Manifestationen, wie Coronarinfarkt, peripheren Durchblutungsstörungen und cerebralen Gefäßverschlüssen liegen häufig thrombotische Komplikationen zugrunde. DUGUID vertritt seit 15 Jahren die Vorstellung, daß Fibrinablagerungen an der Gefäßwand den arteriosklerotischen Prozess einleiten. Von MUSTARD und MURPHY werden neuerdings Störungen der Thrombozytenfunktion als primum movens der Pathogenese in den Vordergrund gestellt. Sie fanden bei Kranken mit klinisch manifester Arteriosklerose eine Verkürzung der mittleren Überlebenszeit der Thrombozyten, einen vermehrten Thrombozytenumsatz und eine gesteigerte Plättchenadhäsivität.

Aus diesen Beobachtungen ergab sich die Frage, ob die Ausbreitung der Thrombozyten von Normalpersonen und Arteriosklerosekranken Unterschiede aufweist. Mit Hilfe der Methode von MARX, IBROM und STANISLAWSKI in der Modifikation von BREDDIN, die eine exakte Bestimmung dieser Plättchenfunktion gestattet, wurden entsprechende Untersuchungen durchgeführt. Im Hinblick auf die Untersuchungsergebnisse von MUSTARD und MURPHY war eine relative Verminderung der nicht mehr ausbreitungsfähigen - älteren - Spinnenformen und dementsprechend eine relative Vermehrung der ausgebreiteten - jugendlichen - Thrombozyten zu erwarten.

B. Verschiedene Theorien über die Entstehung
 der Arteriosklerose.

Der Begriff der Arteriosklerose wurde vor 150 Jahren von LOBSTEIN geprägt. LOBSTEIN verstand darunter jede Krankheit, die mit einer Verhärtung der Gefäßwand einhergeht und die am freigelegten Gefäß getastet werden kann. Eine Erklärung zur Ätiologie dieser Krankheit gaben in der Mitte des 19. Jahrhunderts unter anderem VIRCHOW und ROKITANSKI. VIRCHOW betrachtete die Arteriosklerose als einen Entzündungsprozess, und die arteriosklerotische Gefäßverdickung als relative Proliferation des Intimagewebes (5). ROKITANSKI dagegen führte die arteriosklerotischen Herde auf Ablagerungen thrombotischen Materials an der Gefäßwand zurück.

VIRCHOW's Entzündungstheorie wurde damals nicht weiter verfolgt, erst in den letzten Jahren finden wir ähnliche Vorstellungen über die Atherogenese bei v. ALBERTINI und HAUSS. Die Vorstellungen ROKITANSKI's über die Ätiologie der Arteriosklerose griff erst 100 Jahre später DUGUID wieder auf. Er fand, daß organisierte Wandthromben in fibrinöse Auflagerungen umgewandelt werden, nachfolgend fettig degenerieren und, daß auf diese Weise arteriosklerotische Herde entstehen können. Eine ähnliche Auffassung vertreten in neuerer Zeit CRAWFORD, MOVAT, HAUST und MORE in ihren Studien über die Atherogenese. Einigen Forschern gelang es auch, die Theorie DUGUID's durch Experimente zu festigen. FRIEDMAN und BYERS setzten intraarterielle Thromben an hypercholesterinämischen Kaninchen. Dabei erhielten sie Gefäßwandablagerungen, die in ihrer Größe und Histologie durchaus denen der menschlichen Arteriosklerose vergleichbar waren. Zu gleichen Ergebnissen kamen MUSTARD und Mitarbeiter aufgrund von Untersuchungen an Durchflußkammern, die in den Kreislauf von Schweinen eingeschaltet waren.

LASCH und ROKA zeigten, daß in isolierten Lebermitochondrien eine dauernde Umwandlung von Prothrombin in Faktor VII stattfindet, und daß dieser Prozess auch umgekehrt abläuft. Ein konstanter Spiegel der Gerinnungsfaktoren im Blut wird nach Ansicht dieser Autoren durch eine " latente " Gerinnung aufrecht erhalten. Die Vorstellung von der " latenten " Gerinnung, wie sie von LASCH und ROKA vertreten wird, könnte die Theorie DUGUIDs unterstützen, wenn man annimmt, daß es schon physiologischerweise zu einer fortlaufenden Fibrin- und Thrombinablagerung an der Endothelschicht der Blutgefäße kommt und, daß diese latente Gerinnung bei der Arteriosklerose gesteigert abläuft.

Hiergegen wäre einzuwenden, daß es bisher nie gelang, Fibrin an der normalen Gefäßwand nachzuweisen.

Eine ganz neue Überlegung bringt HAUSS in die Diskussion um das Arterioskleroseproblem. Aufgrund von Untersuchungen mit markiertem Schwefel (S_{35}), der von Arteriosklerosekranken gegenüber normalen Kontrollen beschleunigt in die Grundsubstanz des Mesenchyms eingebaut wird, vertritt HAUSS die Ansicht, daß bei der Arteriosklerose der Stoffwechsel der Grundsubstanz in der Gefäßwand akzeleriert ist. Die Strukturveränderungen der Gefäßwand sollen durch verschiedenartige pathogene Reize, die im Laufe des Lebens die Gefäßwand treffen, hervorgerufen werden.

Die Überlegungen STEINMANNS gehen in die gleiche Richtung. Er definiert die Arteriosklerose als unspezifische Reaktion der Arterienwand auf verschiedene Noxen.

Im Gegensatz zu DUGUID sieht KOLLER die Arteriosklerose als Ursache für eine Gefäßwandläsion und damit für eine Thrombose an. Er nimmt an, daß eine Thrombose erst auf einer durch die Arteriosklerose veränderten Gefäßwand entsteht. Der Endotheld-effekt, als "benetzbare Oberfläche" soll über eine Aktivierung mehrerer plasmatischer Gerinnungsfaktoren die Bildung von Thrombin bewirken, wodurch die Plättchen an der Gefäßwandläsion zur Anhaftung gebracht werden, die dann zusammen mit dem Fibrin einen Koagulationsthrombus bilden.

C. Störungen im Gerinnungssystem und Veränderungen der
 Thrombozyten als Ursache der Arteriosklerose

Wie am Anfang schon erwähnt wurde, ist es bisher noch nicht erwiesen, ob Störungen im Gerinnungssystem als Entstehungsursache der Arteriosklerose eine Rolle spielen. Thrombotische Gefäßwandinlagerungen werden zwar ursächlich für die Entwicklung der Arteriosklerose angeschuldete, in erster Linie kommt ihnen aber eine Bedeutung im Rahmen der Komplikationen des degenerativen Gefäßprozesses zu. Die klinische Erfahrung der Thrombose- und Emboliegefahr für Arteriosklerotiker und Herzinfarktpatienten hat zu umfangreichen Untersuchungen des Gerinnungssystems und der einzelnen Gerinnungsfaktoren geführt. Unter anderem fanden MACDONALD und EGDILL bei Arteriosklerotikern eine verringerte Stypenzeit und Unterschiede der Faktor VIII - und der Serumaktivität bei der Thrombokinasenbildung im Vergleich zu Kontrollpersonen ohne entsprechende Familienanamnese. PASCUCCI, SPITTEL, THOMPSON und OWEN sahen bei Gefäßkranken eine beschleunigte Thrombokinasenbildung. Sie schließen daraus auf eine erhöhte Thrombokinasenaktivität und auf eine gesteigerte Gerinnungstendenz bei Arteriosklerose.

Aber nicht nur der Gerinnungsvorgang selbst kann bei diesen Kranken abnorm sein, auch in der Retraktion und der Fibrinolyse können sich Störungen nachweisen lassen. NAIMI, GOLDSTEIN und PROGER stellten bei in vitro-Versuchen eine geringere fibrinolytische Aktivität, sowohl des arteriellen, als auch des venösen Blutes von Arteriosklerosepatienten fest. Allerdings weisen die Autoren darauf hin, daß solche in vitro-Ergebnisse nicht bedingungslos auf in vivo-Verhältnisse übertragen werden können.

Für den Arteriosklerotiker bedeutet die verminderte Fibrinolyse eine Hyperkoagulabilität seines Blutes. Die Möglichkeit, daß diese Hyperkoagulabilität für den Gefäßkranken eine besondere Thrombosegefährdung zur Folge hat, wird erwogen. Nach GOOSENS und WALCHER kommt der hyperkoagulativen Phase als Teilursache arteriosklerotischer Gefäßverschlüsse besondere Bedeutung zu. Sie konnten durch Zugabe kleiner Mengen von Heparin das Gerinnungssystem in vivo und in vitro labilisieren und auf diese Weise eine erhöhte Heparintoleranz bei Arteriosklerosepatienten nachweisen. Daneben wurde von diesen Forschern auch eine Vermehrung des Fibrinogens und eine erhöhte Faktor V-Aktivität bei solchen Patienten festgestellt.

COOPERBERG und TEITELBAUM fanden in diesem Zusammenhang bei Patienten mit Coronarerkrankungen und einem überstandenen Herzinfarkt eine erhöhte Konzentration von anti-hämophilém Globulin (Faktor VIII).

Allendiesengenannten Untersuchungsergebnissen über das Gerinnungssystem ist jedoch die Tatsache gemeinsam, daß derartige Anomalien keine eindeutige Abhängigkeit von dem arteriosklerotischen Krankheitsbild aufweisen.

Wenig Beachtung fanden bisher die Thrombozyten bei solchen Untersuchungen. MUSTARD und MURPHY und Mitarbeiter wiesen in den letzten Jahren auf die besondere Bedeutung der Blutplättchen für die Blutstillung und für die Frühphase der Gerinnung hin. Unter der Frühphase der Gerinnung wird die Zeit verstanden, die zwischen dem Gerinnungsbeginn und dem Beginn der Thrombozytenagglutination liegt. DUGUID sah noch im Fibrin den Hauptbestandteil eines Wandthrombus. An Hand von Experimenten konnte MUSTARD zeigen, daß der weiße Thrombus, der sich nach Endothelschädigungen bildet, aus Thrombozyten und Leukozyten besteht, wobei das Fibrin eine weniger wichtige Rolle spielt. Nur in den allerersten Thrombozytenanhäufungen nimmt der Autor geringe Mengen von Fibrin an, da ja die Oberfläche der Thrombozyten von Plasma bedeckt ist. Diesen Befund konnten KJAERHEIM und HOVIC bestätigen. Sie untersuchten die Ultrastruktur hämostatischer Thrombozytenanhäufungen am Kaninchenmesenterium, indem sie die Plättchenagglutinate künstlich beim Durchschneiden der Arteriolen und Venolen erzeugten. Die Plättchen standen dabei in einem engen Kontakt zueinander als auch zu dem perivaskulären Bindegewebe, und die Struktur der Thrombozyten blieb gut erhalten. Fibrin wurde nur an der Oberfläche, wahrscheinlich als mechanische Stütze des Thrombus gefunden, aber nie im Inneren des Thrombus selbst.

MUSTARD und Mitarbeiter untersuchten die Thrombenbildung an extrakorporalen Kurzschlüssen. Silikonisierte Plastik- und Mesinggefäßnachbildungen wurden in die Blutzirkulation eines Schweines angeschlossen. Die dabei gefundenen Ablagerungen bewegten sich in einer Größenordnung von mikroskopisch erkennbaren Thrombozytenanhäufungen bis zu ausgedehnten roten Gerinnseln. Daraus geht hervor, daß einzig die Thrombozyten die frühesten Bestandteile

solcher Gefäßwandablagerungen darstellen. Sie wurden elektronenmikroskopisch einwandfrei nachgewiesen. Durch weitere Tierversuche mit den gleichen Ergebnissen konnte MUSTARD diese Befunde erhärten.

Für die Umwandlung der Thrombozyten zu einem Thrombus sind zwei Vorgänge wichtig: die Zusammenballung der Plättchen und ihre Anhaftung an der Gefäßwand. MUSTARD forschte nach den Faktoren, die diese Vorgänge einleiten. Bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen über den Zwischenraum zwischen den einzelnen Plättchen und den Raum zwischen Plättchen und Endothel konnte in diesem Spaltraum kein Fibrin nachgewiesen werden. Für die Anheftung der Thrombozyten an der Gefäßwand wurden dagegen mehrere Faktoren verantwortlich gemacht: die Wirbelbewegungen und die Strömungsverlangsamung des Blutes und die Freisetzung von Adenosindiphosphat (ADP). SAVITSKY fand 1953 eine Substanz im Blut - hitzelabil und an BaSO_4 adsorbierbar - die die Plättchenadhäsivität (gemessen mit Methode nach MOOLTEN) fördert und die Retraktion beschleunigt.

Für die durch Wirbelbildungen des Blutes zustandekommende Ablagerung der Plättchen an der Gefäßwand spricht vor allem, daß MUSTARD hauptsächlich an den Verzweigungen und Abzweigungen der künstlichen Gefäße größere Thrombozytenhaufen gefunden hat.

Medikamente, die das Frühstadium der Gerinnung verzögern, beeinflussen die Plättchenfunktion, d. h. sie vermindern die Plättchenadhäsivität und verzögern die Thrombozytenagglutination. Diesen antithrombotischen Effekt besitzen die Antikoagulantien Dicumarol und Heparin. Bei einer Reihe von in vitro Gerinnungsversuchen MUSTARDs wurden bei 31 Patienten mit klinisch manifesten Komplikationen einer Arteriosklerose und bei einer ungefähr gleich großen Kontrollgruppe die Thrombozytenzahl, Thrombozytenadhäsivität (nach der Glaswollfiltermethode nach MOOLTEN), die Thrombozytenagglutinationszeit und die Plasmaprothrombinzeit bestimmt. Die Überlebenszeit der Thrombozyten wurde durch radioaktive Markierung mit Diisopropylfluorphosphat (DFP_{32}) ermittelt. Bei den Arteriosklerosekranken zeigte sich dabei: eine gesteigerte Adhäsivität, Verkürzung der mittleren Überlebenszeit und eine Erhöhung des Thrombozytenumsatzes. MURPHY und MUSTARD kamen bei Untersuchungen an Rauchern zu gleichen Befunden. Eine Beeinflussung dieser Ergebnisse durch Antikoagulantien konnte ebenfalls festgestellt werden. Wurde diesen Patienten

Dicumarol in einer Dosis gegeben, die ausreicht, um die Thrombozytenadhäsivität zu verringern und die Agglutination zu verzögern, so ergab sich eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit der Blutplättchen und ein geringere Plättchenumsatz (MURPHY und MUSTARD).

Die Frage, ob die Faktoren, die die Thrombozyteneigenschaften beeinflussen, von außen auf sie einwirken, oder in den Plättchen selbst zu suchen sind, ist noch offen. Die Möglichkeit, daß der Angriffspunkt des Dicumarols im Stoffwechsel der Plättchen liegen könnte und von hier aus die Gerinnungsaktivität beeinflusst, wird von MUSTARD nicht bestritten. Die oben genannten Ergebnisse, die bei steigenden Dicumarolgaben gefunden wurden, sprechen nach MUSTARD dafür, daß Faktoren, die den Plättchenumsatz beeinflussen, von außen an die Thrombozyten herankommen. In diesem Fall wären es allerdings Faktoren des Gerinnungssystems.

Die gegenseitige Abhängigkeit der Thrombozytenanheftung vom Thrombozytenumsatz und der Überlebenszeit läßt MUSTARD die Möglichkeit erwägen, ob die Anhaftung mit zu der Zerstörung der Plättchen beiträgt.

Auf Grund neuerer Untersuchungen von BREDDIN scheinen diese Verhältnisse jetzt teilweise geklärt. Bei Arteriosklerosekranken mit akuten Erscheinungen findet sich regelmäßig eine gesteigerte Agglutinationsbereitschaft der Thrombozyten, die durch einen aktivierten Plasmafaktor (Plättchenagglutinierender Faktor = PAF) bedingt ist. Dieser Faktor ist wahrscheinlich für den vermehrten Umsatz und die verkürzte Überlebenszeit der Plättchen verantwortlich. Der plättchenagglutinierende Faktor kann durch Dicumarol, aber nicht durch Heparin beeinflusst werden.

D. Eigene Untersuchungen

I. Fragestellung:

Unsere eigenen Untersuchungen gingen erstens von der Frage aus, ob bei Arteriosklerosekranken eine Erhöhung oder eine Verminderung der Thrombozytenzahl festgestellt werden kann. Wie wir sahen, ergaben die Untersuchungen MUSTARDS (20) bei Arteriosklerotikern erhöhte Thrombozytenzahlen. Sie waren freilich nicht signifikant. Auch läßt sich die Vermehrung der Thrombozyten im fließenden Blut bei solchen Patienten nicht ohne weiteres mit den Ergebnissen der übrigen Untersuchungen MUSTARDS auf diesem Gebiet, d.h. mit einem gesteigerten Umsatz der Plättchen und einer verkürzten Überlebenszeit in Einklang bringen. R. JÜRGENS vertritt den Standpunkt, daß es während der Entstehung einer Thrombose infolge einer vermehrten Plättchenagglutination zu einer Verminderung der Thrombozytenzahl kommt. Seiner Meinung nach sind die Plättchen gerade in diesem Stadium großen Schwankungen unterworfen.

Die zweite Frage, die wir uns stellten, lautete: Ist es möglich, mit der Ausbreitungsmethode nach MARX, IBROM und STANISLAWSKI in der Modifikation von BREDDIN eine Verschiebung der einzelnen Thrombozytenformen untereinander zu erfassen, die vielleicht durch die gesteigerte Adhäsion der Plättchen an der Gefäßwand zu erklären wäre.

Um diese Fragen zu untersuchen, haben wir eine Gruppe von 54 Patienten zwischen dem 43. und 82. Lebensjahr mit klinisch manifesten, arteriosklerotisch bedingten Komplikationen, wie peripheren Durchblutungsstörungen, diabetischer Gangrän, Apoplexie und Zustand nach Herzinfarkt untersucht. Die Kontrollgruppe umfaßte 51 meist jugendliche stoffwechselgesunde Personen ohne eine arteriosklerotische Erkrankung in der Familienanamnese.

II. Methoden:

1. Thrombozytenzählung

a) Blutentnahme

In silikonisierte Wassermannröhrchen wird durch direktes Abtropfen aus der gestauten Vene Blut entnommen und mit 3,8 %iger Nacitrat-Lösung im Verhältnis von 1 : 10 durchmischt (durch einmaliges Umkippen des Röhrchens). Zur Gewinnung des Plasmas wird das Blut zwei Stunden stehen gelassen.

b) Errechnung der Gesamtzahl der Thrombozyten

Danach werden zuerst die Thrombozyten gezählt (nach der Methode von FEISSLY-LÜDIN). In silikonisierten ~~Er~~xythrozytenpipetten wird bis zur Marke 0,5 Plasma aufgezogen und mit Cocain aufgefüllt. Zur Vermeidung von Meßfehlern soll möglichst nicht die oberste Schicht des Plasmas verwendet werden, da die Thrombozyten inzwischen abgesunken sind. Durch Drehen der Pipette während 30 Sekunden wird der Inhalt durchmischt. Nach dem Verwerfen der ersten Tropfen wird die Bürkerkammer beschickt und 10 Minuten in einer feuchten Kammer stehen gelassen. Beim Auszählen werden die Plättchen in 1 mm^2 gezählt und das Ergebnis mit 2000 multipliziert. Die Zählung wird in einer zweiten Kammer wiederholt und der Mittelwert aus beiden Bestimmungen errechnet.

2. Differenzierung der Thrombozyten

a) Ausbreitung der Thrombozyten nach MARX, IBROM und STANISLAWSKI in der Modifikation nach BREDDIN

Nach der Herstellung einer Verdünnungsflüssigkeit, bestehend aus einem Teil 3,8 %iger Na-Citrat-Lösung und neun Teilen physiologischer Kochsalzlösung, wird das Plasma mit dieser Verdünnungsflüssigkeit im Verhältnis von 1 : 10 gemischt. Diese Mischung wird dann in eine mit einem fixiertem Deckglas versehene Bürkerkammer gegeben. Es werden pro Untersuchung zwei Kammern beschickt. Nach einer Ausbreitungszeit von 45 Minuten in einer feuchten Kammer, werden die Bürkerkammern durch Eintauchen in der Kochsalz-Citratmischung gespült. Die Fixierung der Thrombozyten erfolgt durch Einbringen der Kammern für fünf Minuten in Osmiumdämpfe. Die Kammern bleiben 10 - 15 Minuten in einem Glas mit $1/10\text{ n}$ Kaliumpermanganatlösung stehen, wobei die Thrombozyten oxydiert werden. Danach werden die Kammern mit destilliertem Wasser gespült und mit einer frisch zubereiteten Giemsa-Lösung (Verhältnis 1 : 10) gefärbt. Nach einer Färbezeit von 30 - 45 Minuten gießt man die Kammern ab und läßt sie an der Luft trocknen.

b) Herstellung von silikonisierten Kammern

Nach einer sorgfältigen Reinigung werden die Kammern in eine 2 %ige Lösung von Silikonöl Wacker Nr. AR 500 in CCl_4 eingetaucht und bleiben danach zum Einbrennen 3 - 4 Stunden in einem

Trockenschrank bei 300 °C. Derselbe Vorgang wird nochmals wiederholt. Vor Gebrauch müssen die Kammern von überflüssigem Silikon sorgfältig gereinigt werden.

c) Auszählung und Berechnung der ausgebreiteten Thrombozyten

Zur Errechnung der Plättchenanzahl pro mm^2 werden in der ersten Bürkerkammer jeweils 4 Balken ausgezählt, in der zweiten Kammer zur Kontrolle nur zwei Balken.

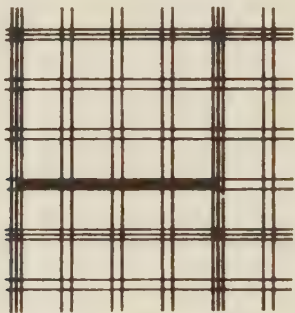


Abb. 1: Ausschnitt aus einer Bürkerkammer. Die Fläche des ausgezählten Balkens ist schwarz dargestellt. Der Flächeninhalt beträgt $20 \cdot 1/400 \text{ mm}^2$.

Der Flächeninhalt eines Balkens beträgt $20 \cdot 1/400 \text{ mm}^2 = 1/20 \text{ mm}^2$. Die Zahl der differenziert ausgezählten Thrombozyten schwankt pro Balken im Mittel um 193. Zur Brechnung der ersten Kammer wird nun die Summe dieser differenziert ausgezählten Thrombozytenformen mit 5 multipliziert, um den Flächeninhalt pro mm^2 zu erhalten. Bei der Kontrollkammer, in der nur zwei Kammern ausgezählt wurden, wird die Summe entsprechend mit 10 multipliziert.

d) Differenzierung der Thrombozytenformen

Beim Auszählen werden die Thrombozyten differenziert in

1. Riesenformen; darunter verstehen wir die Plättchen, die eine Fläche von mehr als $200 \mu^2$ einnehmen.

2. Ausgebreitete Formen; das sind alle die Plättchen, die kleiner als $200\mu^2$ sind, eine normale Relation von Granulomer und Hyalomer aufweisen und keine Fortsätze haben.
3. Übergangsformen sind unvollständig ausgebreitete Thrombozyten mit Fortsätzen, zwischen denen noch vereinzelt Hyalomer liegt.
4. Spinnenformen, nicht ausgebreitete Thrombozyten mit meist kurzen und relativ dicken Fortsätzen.
5. Runde Formen, sie gehören ebenfalls zu den nicht ausgebreiteten Thrombozyten, haben keine Fortsätze und kommen nur sehr vereinzelt vor.

Die Riesenformen haben wir später wegen ihrer sehr geringen Zahl und, weil sie für unsere Untersuchungen nicht von Bedeutung sind, den ausgebreiteten Formen zugezählt.

Tabelle 1: Ausbreitungsbild bei Normalpersonen bei
45 Minuten Ausbreitungszeit

	Thrombo- zytenzahl	Gesamtzahl d. angeheft. Thromb. pro mm ²	Ausgebr. Formen + Riesenf. %	Überg. Formen %	Spinnen formen %	Runde Formen %
1. K.	875000	7830	51	39	9	1
2. E.	820000	4480	41	37	21	1
3. B.	673000	4080	47	38	14	1
4. H.	591000	6535	63	26	9	2
5. J.	570000	4697	60	24	14	2
6. K.	536000	3895	43	40	17	
7. W.	519000	3485	51	40	8	1
8. M.	511000	3627	42	27	31	
9. F.	491000	2812	46	34	19	1
10. W.	491000	3157	62	29	8	1
11. G.	490000	4815	67	25	5	3
12. Sch.	476000	3527	56	31	13	
13. Sch.	452000	4537	62	21	17	
14. V.	449000	4265	68	25	6	1
15. L.	436000	4372	63	32	4	1
16. W.	418000	3600	48	34	17	1
17. H.	416000	4410	60	24	13	3
18. H.	414000	3627	56	35	8	1
19. G.	412000	3782	55	33	10	2
20. H.	412000	6855	64	31	4	1
21. S.	408000	6612	70	23	6	1
22. H.	388000	4615	51	37	12	
23. D.	384000	3815	59	30	10	1
24. St.	326000	1682	36	32	30	2
25. T.	231000	2342	56	28	14	2
26. G.	174000	3007	53	36	10	1
Mittel- wert	475500 ± 29393	4249 ± 275	55 ± 1,9	31 ± 1,1	13 ± 1,4	1 ± 0,7

Tabelle 2: Ausbreitungsbild bei Gefäßkranken bei
45 Minuten Ausbreitungszeit

	Thrombo- zytenzahl	Gesamtzahl d. angeheft. Thromb. pro mm ²	Ausgebr. Formen + Riesenf. %	Überg. Formen %	Spinnen formen %	Runde Formen %
1. B.	727000	5127	55	39	5	1
2. L.	656000	4545	49	42	8	
3. T.	593000	3517	59	30	11	
4. G.	579000	4872	49	40	11	
5. M.	486000	3725	42	43	14	1
6. Sch.	475000	4460	51	34	14	1
7. L.	472000	1155	32	20	37	11
8. K.	452000	4587	47	43	10	
9. G.	450000	3815	52	38	10	
10. R.	449000	2275	33	38	25	4
11. L.	435000	4620	55	36	9	
12. H.	428000	3292	64	28	8	
13. B.	422000	4570	57	32	11	
14. B.	420000	3567	53	42	5	
15. Sch.	412000	4142	58	34	8	
16. K.	406000	2245	46	26	28	
17. M.	388000	1947	42	43	14	1
18. W.	386000	3215	43	40	17	
19. J.	377000	2742	64	23	11	2
20. Sch.	357000	3367	60	30	10	
21. K.	329000	2770	50	35	15	
22. D.	326000	3167	76	17	4	3
23. K.	306000	3562	61	31	7	1
24. P.	294000	4035	61	29	10	
25. H.	290000	3515	73	22	5	
26. M.	286000	5095	64	29	7	
27. H.	213000	2647	45	36	19	
28. K.	204000	2150	68	28	4	
29. K.	176000	1082	43	38	18	1
Mittel- wert:	406724 ± 7467	3441 ± 238	53 ± 1,8	34 ± 1,4	12 ± 1,2	1 ± 0,4

Tabelle 3: Ausbreitungsbild bei Normalpersonen bei
30 Minuten Ausbreitungszeit

	Thrombo- zytenzahl	Gesamtzahl d. angeheft. Thromb. pro mm ²	Ausgebr. Formen + Riesenf. %	Überg. Formen %	Spinnen formen %	Runde Formen %
1. H.	716000	2620	35	36	29	
2. R.	680000	7910	50	39	11	
3. N.	557000	5617	55	36	9	
4. J.	535000	3527	48	31	21	
5. M.	506000	3210	43	31	26	
6. E.	490000	3080	39	36	25	
7. G.	490000	3537	45	35	21	1
8. M.	484000	2737	44	35	21	
9. R.	483000	2367	40	35	25	
10. V.	477000	5847	47	32	21	
11. R.	438000	2037	43	30	26	1
12. K.	434000	2535	57	24	18	1
13. Sch.	410000	2290	45	45	15	1
14. M.	402000	2530	50	32	18	
15. B.	395000	2967	44	37	19	
16. H.	386000	3650	47	35	17	1
17. D.	385000	2792	43	34	22	1
18. Sch.	385000	3900	42	39	19	
19. H.	366000	3335	55	30	14	1
20. Sch.	357000	3736	57	27	15	1
21. St.	351000	2090	41	34	25	
22. W.	340000	2935	36	42	22	
23. W.	335000	4025	61	31	8	
24. A.	325000	1630	35	33	32	
25. N.	212000	1530	49	32	19	
Mittel- wert:	434760 ±22556	3338 ±282	46 ±1,4	33 ±0,8	22 ±0,5	1

Tabelle 4: Ausbreitungsbild bei Gefäßkranken bei
30 Minuten Ausbreitungszeit

	Thrombo- zytenzahl	Gesamtzahl d. angeheft. Thromb. pro mm ²	Ausgebr. Formen + Riesenf. %	Überg. Formen %	Spinnen formen %	Runde Formen %
1. L.	675000	7640	49	38	12	1
2. W.	576000	4487	44	38	18	
3. D.	516000	4705	43	38	18	1
4. E.	483000	4342	43	37	19	1
5. F.	483000	3322	42	37	21	
6. R.	472000	2635	43	26	30	1
7. W.	467000	3965	49	37	14	
8. B.	455000	4990	49	39	11	1
9. M.	440000	5612	52	35	13	
10. H.	430000	3840	42	34	24	
11. D.	422000	4775	37	37	25	1
12. K.	419000	3262	51	37	12	
13. A.	397000	4262	46	39	14	1
14. A.	388000	3472	44	38	18	
15. H.	388000	4980	52	36	12	
16. E.	383000	3457	60	26	14	
17. W.	369000	3752	50	31	19	
18. P.	366000	4415	52	35	13	
19. Sch.	339000	3067	45	35	20	
20. S.	314000	2502	48	29	23	
21. Z.	311000	1710	31	35	34	
22. D.	309000	3265	34	39	26	1
23. M.	308000	4220	55	32	13	
24. K.	243000	1047	34	34	32	
25. W.	149000	565	26	33	39	2
Mittel- wert:	404120 ± 21436	3888 ± 292	45 ± 1,6	35 ± 0,7	19 ± 1,6	1

3) Ergebnisse:

Die erste Untersuchungsreihe wurde mit einer Ausbreitungszeit von 45 Minuten durchgeführt. Dabei stellten wir fest, daß die Ergebnisse in den beiden Gruppen (Gesunde und Arteriosklerotiker) keine deutlichen Unterschiede aufwiesen. Mit der Verkürzung der Arbeitszeit auf 30 Minuten haben wir nun den Arbeitsvorgang früher unterbrochen, um so möglicherweise Unterschiede in der Ausbreitungstendenz zu erfassen. Wie die gefundenen Werte zeigen, konnten mit dieser Abwandlung der Methode keine anderen Ergebnisse erzielt werden.

Vergleicht man die Mittelwerte der Thrombozytenzahlen von Gefäßkranken und Normalpersonen, so zeigt sich bei den Arteriosklerosekranken eine Verminderung der Plättchenzahl.

Die Berechnung der statistischen Signifikanz aus der Differenz beider Mittelwerte wurde folgendermaßen durchgeführt: Zunächst wurde die "Standardabweichung" und der "mittlere Fehler des Mittelwertes" errechnet, und zwar nach den Formeln:

$$\sigma_x = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (M - x_i)^2$$

$$\sigma_M = \frac{\sigma_x}{\sqrt{n}}$$

Zur Prüfung von Unterschieden zwischen zwei Mittelwerten verschiedener Messungsreihen wurde mit folgenden Formeln gerechnet:

$$\sigma_{Diff.} = \sqrt{\sigma_{M_1}^2 + \sigma_{M_2}^2}$$

$$t_{\text{Diff}} = \frac{M_1 - M_2}{\sigma_{\text{Diff}}}$$

n = Anzahl der Untersuchungen

x₁ = Wert der Einzelmessung

M = Mittelwert

Das so errechnete t_{Diff} muß größer sein, als das nach Tab. 18 (HOSEMANNN) geforderte, damit der Unterschied mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von 0,27 % statistisch gesichert ist. Die Beobachtungszahl, die in Tab. 18 eingesetzt wird, ist durch die Gleichung

$$n = n_1 + n_2 - 1$$

zu errechnen.

Bei der Errechnung der Differenz der Mittelwerte unserer Versuchsreihen ergab sich ein $t_{\text{Diff}} = 1,69$. Damit kann der Unterschied der Mittelwerte nicht als statistisch gesichert gelten, da t_{Diff} kleiner ist als der nach Tab. 18 (HOSEMANNN) angegebene Wert.

Bei der Betrachtung der einzelnen Thrombozytenzahlen fällt bei den Gefäßkranken eine größere Schwankungsbreite der Plättchenzahlen auf, die bei den Normalpersonen nicht so deutlich zu erkennen ist.

Die Ausbreitungsquote bei den Arteriosklerotikern und Gesunden ist im Gegensatz zu den stark streuenden Thrombozytenzahlen in allen Tabellen sehr konstant.

Der Vergleich der Mittelwerte von Gesunden und Arteriosklerosepatienten zeigt bezüglich der Anzahl der ausgebreiteten Plättchen Unterschiede. Die Einzelwerte differieren sehr stark. Wenn wir diese Werte, also die Gesamtzahl der Thrombozyten und die Zahl aller angehefteten Plättchen in Beziehung zueinander setzen, ergeben sich folgende Prozentzahlen: bei den Normalpersonen (Tab. 1) sind 0,8 % der 455500 Thrombozyten bei einer Ausbreitungszeit von 45 Minuten angehaftet. Bei den Gefäßkranken finden wir bei einem Thrombozytenmittelwert von 406724 den gleichen prozentualen Anteil (Tab. 2).

Bei der Verkürzung der Ausbreitungszeit auf 30 Minuten ergaben sich etwas andere Zahlen. In der Gruppe der Arteriosklerosekranken hatte sich 0,8 % der Thrombozyten bei einem Mittelwert von 404120 angehaftet und in der Kontrollgruppe der Normalpersonen 0,9 % (Thrombozytenmittelwert: 434760).

Die Auswertung der Ausbreitungsbilder der Arteriosklerosekranken und der Normalpersonen wies keinen Unterschied auf. Wir konnten keine Verschiebung einzelner Thrombozytenformen bei den Gefäßkranken als Unterschied zum Normalausbreitungsbild feststellen. Sowohl bei der zahlenmäßigen Verteilung der einzelnen Plättchenformen in den beiden Vergleichsgruppen, als auch bei verschiedener Ausbreitungszeit in den beiden Gruppen selbst, sind die Differenzen in den Mittelwerten so gering, daß sich eine statistische Berechnung erübrigt.

Die Verkürzung der Ausbreitungszeit der Thrombozyten hat nur bezüglich der Anzahl der Spinnenformen einen geringen Unterschied ergeben. Die Zahl der Spinnenformen ist bei der kürzeren Ausbreitungszeit bei den Gefäßkranken und bei den Normalpersonen gleichermaßen hoch. Dieses Ergebnis ist dadurch zu erklären, daß die Thrombozyten in der kürzeren Zeit zwar angehaftet werden, für eine vollständige Ausbreitung dürfte aber die Zeit zu kurz sein. Auf diese Weise kommt eine relative Vermehrung der Spinnenformen zustande.

E. Diskussion der Ergebnisse

Wir fanden bei unseren Untersuchungen an 54 Kranken mit arteriosklerotischen Gefäßverschlüssen niedrigere Thrombozytenzahlen als bei 51 gesunden Kontrollpersonen. Der Unterschied zwischen den Mittelwerten beider Kollektive war allerdings statistisch nicht signifikant.

Unsere Befunde stehen damit im Gegensatz zu den Ergebnissen von MURPHY und MUSTARD. Diese Autoren sahen bei Gefäßkranken im allgemeinen höhere Thrombozytenzahlen als bei Gesunden. Eine Erklärung für diese Diskrepanz ist zunächst nicht ohne weiteres möglich. Die Beobachtungen von MUSTARD und Mitarbeitern erscheinen jedoch bis zu einem gewissen Grade unwahrscheinlich, wenn man berücksichtigt, daß die gleichen Autoren bei Arteriosklerotikern auch abnorme Thrombozytenfunktionen im Sinne einer verkürzten mittleren Überlebenszeit, eines vermehrten Umsatzes und einer gesteigerten Anhaftung der Blutplättchen nachweisen konnten. Aus dieser bei Gefäßkranken gestörten Plättchenfunktion müßte an sich vielmehr eine verminderte Thrombozytenzahl resultieren. Freilich wäre auch an eine kompensatorisch vermehrte Plättchenproduktion im Knochenmark zu denken, die unter Umständen für eine gewisse Zeit die kürzere Lebensdauer und den gesteigerten Umsatz der Thrombozyten ausgleichen könnte. Hierfür ergeben sich bis jetzt allerdings noch keine begründeten Hinweise.

Unsere Untersuchungen haben außerdem gezeigt, daß bei Arteriosklerotikern die physiologische Schwankungsbreite der Thrombozytenzahlen größer ist als bei Gesunden. Wenn man unterstellt, daß der arteriosklerotische Wandprozeß schubweise verläuft und, daß progrediente Stadien mit Stillständen der Krankheit wechseln können, muß angenommen werden, daß bei unseren Untersuchungen Patienten in verschiedenen Krankheitsstadien erfaßt wurden. Unser Krankengut enthält dementsprechend auch eine Reihe von Patienten mit normalen Thrombozytenzahlen.

Weiterhin konnte festgestellt werden, daß das Ausbreitungsbild der Thrombozyten bei Arteriosklerosekranken keine Abweichungen von der Norm aufweist. Insbesondere ließ sich keine Verminderung der Spinnenformen, d. h. der älteren Thrombozytenformen, im Vergleich zu dem Normalausbreitungsbild feststellen.

Diese Tatsache ist von grundsätzlicher Bedeutung, weil ^{sie} ~~es~~ die Möglichkeit einer qualitativen Änderung der Thrombozyten bei der Arteriosklerose infolge Eliminierung bestimmter Plättchenformen weitgehend ausschließt.

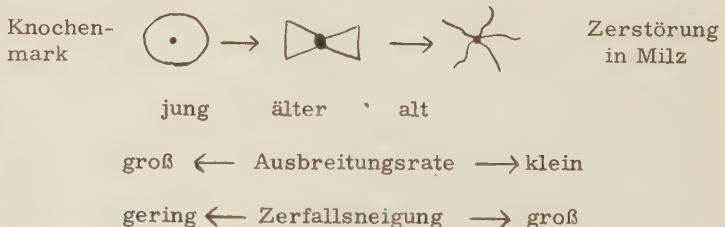
Bekanntlich entstehen die Thrombozyten aus den Megakariozyten im Knochenmark. Ihre normale Lebensdauer im strömenden Blut beträgt 8 - 10 Tage. Danach werden die Plättchen in der Milz zerstört.

MUSTARD und MURPHY haben über die Beseitigung der Thrombozyten aus dem strömenden Blut zwei Vorstellungen entwickelt:

- a) entweder sollen die Plättchen rein zufällig, unabhängig von ihrem physiologischen Alterungszustand, eliminiert werden, wobei alte und junge Thrombozyten beteiligt sind.
- b) oder die Eliminierung der Plättchen erfolgt in Abhängigkeit von ihrem Alter und der Abnahme ihrer Stoffwechselaktivität. Unter diesen Bedingungen würden in erster Linie ältere, metabolisch nur wenig aktive Formen aus dem Blut verschwinden.

Wahrscheinlich sind beide Möglichkeiten zutreffend. Doch scheint die unter b) beschriebene altersabhängige Mauserung der Thrombozyten der physiologische Weg für eine Zerstörung der Plättchen in der Milz zu sein. Aber auch die unter a) gezeigte Vorstellung über die Thrombozyteneliminierung ist vorstellbar. Sie kann zum Beispiel bei der Anhaftung von Thrombozyten an einer geschädigten Gefäßwand (HAUSS) oder im Rahmen der Blutstillung nach traumatischen Gefäßläsionen eine Rolle spielen.

BREDDIN hat für die Thrombozytenalterung und der damit verbundenen Funktionsänderung der Plättchen eine schematische Darstellung gegeben:



Diese Vorstellungen beruhen auf den Untersuchungen von BREDDIN über die Ausbreitungsfähigkeit der Plättchen bei Patienten mit Leberschaden, Hypersplenie und Zustand nach Milzextirpation. Hierbei konnte gezeigt werden, daß Kranke mit einer Hypersplenie ver-

schiedener Ätiologie (z.B. Lebercirrhose), bei denen die älteren Plättchen vorzeitig eliminiert werden, eine relative Vermehrung der jungen, noch voll ausbreitungsfähigen Plättchen aufweisen. Nach der Splenektomie fehlt zuerst die physiologische Zerstörung der Thrombozyten, die sich aber später wieder normalisiert. Das Ausbreitungsbild zeigt bei diesen Kranken zunächst eine relative Vermehrung der älteren Plättchenformen, der Spinnenformen, was gleichbedeutend ist mit einer verminderten Ausbreitung.

An sich erwarteten wir bei unseren Patienten mit arteriosklerotischen Gefäßveränderungen eine Verminderung der Spinnenformen auf Grund folgender Vorstellung: Die alten, nicht mehr ausbreitungsfähigen Plättchen, die Spinnenformen, zeigen die größte, dagegen die vollständig ausgebreiteten Plättchen die geringste Zerfallsneigung unter den verschiedenen Thrombozytenformen (BREDDIN). Wenn nun bei einer Arteriosklerose eine Verklebung und gesteigerte Ablagerung thrombotischen Materials an der Gefäßwand auftritt, so ist anzunehmen, daß dabei vorwiegend die älteren Plättchenformen betroffen sind. Es müßte also eine relative Verminderung dieser Thrombozytenformen, der Spinnenformen, im Ausbreitungsbild zu erkennen sein. Betrachten wir die von MUSTARD unter b) angegebene altersabhängige Thrombozyteneliminierung, so kommen wir zu dem gleichen Resultat. Wenn bei einer gesteigerten Adhäsion und Agglutination der Plättchen immer nur die älteren Thrombozytenformen zerstört werden, so folgt daraus schließlich eine Verminderung der Spinnenformen und damit eine relative Vermehrung der ausgebreiteten Plättchenformen.

Wie unsere Ergebnisse jedoch zeigen, war diese Folgerung falsch. Man muß vielmehr annehmen, daß bei einer vermehrten Anhaftung der Thrombozyten an der Gefäßwand, wie sie bei der Arteriosklerose zu vermuten ist, alle Plättchen, junge und alte gleichermaßen betroffen sind, unabhängig von ihrem Alter und der Abnahme ihrer Stoffwechselaktivität. In diesem Fall würde auch die erste Vorstellung MUSTARDS über die unphysiologische Thrombozytenmauserung zutreffen, wonach an der Eliminierung alle Plättchenformen gleichermaßen teilnehmen.

Auf diese Weise lassen sich weiterhin auch die Befunde von MURPHY und MUSTARD erklären. Aus der gesteigerten Anhaftung der Plättchen bei der Arteriosklerose resultiert ein vermehrter Thrombozytenumsatz und daraus wieder eine verkürzte mittlere Überlebenszeit. Es besteht also keine Veränderung der Altersverteilung der Blutplättchen. Die Thrombozyten werden bei dieser pathologisch gesteigerten Adhäsion und Agglutination rein zufällig eliminiert,

unabhängig von ihrer Stoffwechselfunktion und ihrem Alter.

BREDDIN ist es in letzter Zeit gelungen, diese bei Arteriosklerosekranken gesteigerte Agglutinationsbereitschaft der Plättchen durch eine einfache Methode, dem Plättchenagglutinationstest nachzuweisen. Der mögliche Faktor, der plättchenagglutinierende Faktor (PAF), der durch seine vermehrte Aktivität diese gesteigerte Agglutination bewirkt, wirkt von außen auf die Plättchen ein. Ob es sich dabei vielleicht um eine Abbaustufe des Thrombins handelt, ist noch nicht geklärt worden.

F. Zusammenfassung

Bei 54 Gefäßkranken und 51 normalen Kontrollpersonen wurden die Thrombozytenzahlen im Plasma bestimmt. Bei den Arteriosklerosekranken fand sich im Mittel eine niedrigere Thrombozytenzahl - die jedoch statistisch nicht gesichert ist - als bei den Normalpersonen. Bei den gleichen Versuchsgruppen wurde die Thrombozytenausbreitung nach der Methode von MARX, IBROM und STANISLAWSKI in der Modifikation von BREDDIN untersucht. Es sollte dadurch geklärt werden, ob das Ausbreitungsbild bei Gefäßkranken diagnostisch zu verwertende Unterschiede im Vergleich zu Normalpersonen aufweist. Erwartet wurde eine Verschiebung der einzelnen Plättchenformen, im Sinne einer Verminderung der Spinnenformen. Eine solche Änderung des Ausbreitungsbildes konnte bei Arteriosklerosekranken nicht festgestellt werden.

Aus unseren Untersuchungen ergibt sich der Schluß, daß bei der Arteriosklerose keine Änderung der Altersverteilung der Blutplättchen zu finden ist. Die gesteigerte Agglutinationsbereitschaft dürfte alle Plättchen gleichermaßen, unabhängig von ihrem Alter und Funktionszustand, betreffen.

Die eigenen Ergebnisse wurden im Hinblick auf die Untersuchungsbefunde von MURPHY und MUSTARD diskutiert.

22. Murphy, E.A., J.F. Mustard: Dicumarol therapie and platelet turnover.
Circulation Res. 9, 402, 1961
23. Murphy, E.A., H.C. Rowsell, H.G. Downie, G.A. Robinson,
J.F. Mustard: Encrustation and Atherosclerosis: the analogy
between early in vivo lesions and deposits which
occur in extracorporeal circulation.
Canad. M.A. J., 87, 259 - 274, 1962
24. Mustard, J.F., E.A. Murphy: Effect of smoking on blood coagulation and platelet survival in man.
Brit. Med. J. 1, 846 - 849 (1963)
25. Mustard, J.F., M.D. Murphy, H.C. Rowsell, H.G. Downie:
Factors influencing thrombus formation in vivo.
Amer. Journ. of Med. 33, 621 - 647, 1962
26. Mustard, J.F.: Blood coagulation in subjects with and without
clinical evidence of atherosklerotic vessel
disease.
Canad. M.A.J. 79, 554, 1958
27. Mustard, J.F.: Platelets, thrombosis and vascular disease.
Canad. M.A.J. 85, 621 - 630, 1961
28. Naimi, S., R. Goldstein, S. Proger: Studies of coagulation and
fibrinolysis of the arterial and venous blood in
normal subjects and patients with atherosklerosis.
Circulation, 27, 904 - 918, 1963
29. Pascuzzi, C.A., J.A. Spittel, J.H. Thompson, C.A. Owen:
Thromboplastin generation accelerator, a newly
recognized component of blood coagulation mechanism present in excess in certain thrombotic states.
J. clin. Invest. 40, 1006 (1961)
30. Savitsky, J.P.: A plasma factor for platelet adhesiveness and
clot retraction acceleration.
Blood, 8, 1991 - 1998, 1953

31. Steinmann, B.: Arteriosklerose.
Schweiz. Med. Wschr., 92, 27, 828 (1962)
32. Schettler, G.: Arteriosklerose.
Thieme, Stuttgart, 1961

An dieser Stelle möchte ich Herrn
Dr. Klaus Breddin für die Überlas-
sung der Fragestellung und für seine
wertvolle Hilfe und Unterstützung bei
dieser Arbeit herzlich danken.

Meine akademischen Lehrer waren:

Prof. Amelung	Frankfurt
Prof. Artelt	Frankfurt
Prof. Bätzner	Freiburg
Prof. Bauer	Erlangen
Prof. Bethke	Frankfurt
Priv. Doz. Brehm	Frankfurt
Prof. Czerny	Frankfurt
Prof. Felix	Frankfurt
Prof. Fischer	Frankfurt
Prof. Frey	Frankfurt
Prof. Frick	Frankfurt
Prof. Frowein	Frankfurt
Prof. Geißendörfer	Frankfurt
Prof. Gerchow	Frankfurt
Prof. Giersberg	Frankfurt
Priv. Doz. Giertz	Freiburg
Prof. Greven	Frankfurt
Prof. Halbsguth	Frankfurt
Prof. Haug	Erlangen
Prof. Heinecker	Frankfurt
Prof. Heintz	Frankfurt
Prof. Heller	Frankfurt
Prof. Hellriegel	Frankfurt
Prof. Herzberg	Frankfurt
Prof. Hildebrand	Frankfurt
Prof. Hoff	Frankfurt
Prof. Holtz	Frankfurt
Prof. Käser	Frankfurt
Prof. Kahlau	Frankfurt
Prof. Kalkoff	Freiburg
Prof. Keidel	Erlangen
Prof. Kramps	Frankfurt
Prof. Krücke	Frankfurt
Prof. Künzer	Freiburg
Prof. Landes	Frankfurt
Prof. Leonhardt	Erlangen
Prof. Lieb	Frankfurt
Prof. Luff	Frankfurt
Prof. May	Erlangen
Prof. Müser	Frankfurt
Priv. Doz. Oehlert	Freiburg
Prof. Ortmann	Frankfurt

Prof. Pfeiffer	Frankfurt
Prof. Pirlet	Frankfurt
Prof. Rajewsky	Frankfurt
Prof. Ranke	Erlangen
Prof. Rehm	Freiburg
Prof. Ried	Frankfurt
Prof. Rossberg	Frankfurt
Prof. Rotter	Frankfurt
Prof. Royen	Frankfurt
Prof. Schmith	Frankfurt
Priv. Doz. Schöffling	Frankfurt
Prof. Schwenzer	Frankfurt
Prof. Starck	Frankfurt
Prof. Strnad	Frankfurt
Prof. Thiel	Frankfurt
Prof. Trincker	Erlangen
Prof. Ungeheuer	Frankfurt
Prof. Weber	Frankfurt
Prof. Wegner	Freiburg
Prof. Weiße	Frankfurt
Prof. Wetzler	Frankfurt
Prof. Wimböfer	Freiburg
Prof. Zöllner	Freiburg
Prof. Zutt	Frankfurt

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre hiermit ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt (Main) zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel
" Die Ausbreitungsfähigkeit der Thrombozyten bei Normalpersonen und Gefäßkranken " in der Medizinischen Universitätsklinik unter Leitung von Priv. Doz. Eberhard Böhle und mit Unterstützung von Dr. Klaus Breddin ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt (Main), den 22.5.1965

Winfried Kernmann

Lebenslauf

Am 16.6.1938 wurde ich als erstes Kind des Arztes Dr. August Herrmann und seiner Ehefrau Dr. Ruth Herrmann, geb. Schumacher, in Offenbach am Main geboren.

In Rheinböllen im Hunsrück besuchte ich 4 Jahre die Volksschule und im Anschluß daran die Albert-Schweitzer-Schule in Offenbach am Main, die ich 1958 mit bestandener Reifeprüfung verließ. Mit dem Sommersemester 1958 begann ich mein Medizinstudium an der Johann Wolfgang Goethe Universität in Frankfurt am Main. Nachdem ich im Sommersemester 1959 an dieser Universität das Vorphysikum abgelegt hatte, studierte ich vom Wintersemester 1959/60 ab in Erlangen an der Friedrich Alexander Universität. Dort bestand ich im Sommersemester 1961 das Physikum. Mit Ausnahme des Sommersemester 1963, in dem ich an der Albert Ludwig Universität in Freiburg studierte, habe ich in den klinischen Semestern mein Studium in Frankfurt fortgesetzt. Nach dem Sommersemester 1964 möchte ich an dieser Universität mein Medizinstudium mit dem Staatsexamen abschließen.

